



# Impact de l'hyperchlorémie sur le syndrome de défaillance multiviscérale chez l'enfant greffé hépatique

Julien Fournier

## ► To cite this version:

Julien Fournier. Impact de l'hyperchlorémie sur le syndrome de défaillance multiviscérale chez l'enfant greffé hépatique. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01305120

**HAL Id: dumas-01305120**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01305120>**

Submitted on 20 Apr 2016

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES  
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2015

N° 237

THÈSE  
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE  
DOCTEUR EN MÉDECINE

Impact de l'hyperchlorémie sur le syndrome de défaillance  
multiviscérale chez l'enfant greffé hépatique

Présentée et soutenue publiquement  
le 17 décembre 2015

Par

**Julien FOURNIER**

Né le 15 mai 1984 à Paris (75)

Dirigée par M. le Professeur Pierre Tissieres, PU-PH

Jury :

M. Le Professeur Denis Devictor, PU-PH ..... Président

M. Le Professeur Souhayl Dahmani, PU-PH

M. Le Docteur Philippe Durand, PH



Except where otherwise noted, this work is licensed under  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

*A toi, Pierre-Yves.*

*Tu es dans mon esprit à chaque instant*

## Remerciements

A Monsieur le Professeur Denis Devictor de m'avoir fait l'honneur d'être le président de mon jury. Une mention particulière pour cette histoire mêlée de la naissance et de la néonatalogie que j'ai suivi avec intérêt aux jeudis de Bicêtre.

A Monsieur le Professeur Pierre Tissières pour m'avoir suivi tout au long de ce travail. Ta disponibilité dans la dernière ligne droite m'a été précieuse. Mon passage dans ton service a été plus qu'enrichissant, tant sur le plan professionnel que personnel.

A Monsieur le Professeur Souhayl Dahmani. C'est lors de ma venue dans ton service que mon amour pour la pédiatrie s'est révélé, comme une évidence. Ta gentillesse et ton soutien m'ont beaucoup aidé. J'ai hâte de travailler dans ton équipe.

A Monsieur le Docteur Phillippe Durand. Travailler à tes côtés a été un plaisir. Tes passes d'armes avec le Docteur Mokhtari dès 8h30 et ton humour grinçant me font encore sourire.

Aux médecins lyonnais pour m'avoir appris mon métier et souvent plus encore. Mon apprentissage dans les services de Madame le Professeur Isabelle Durieu, de Monsieur le Professeur Gilles Rode, de Monsieur le professeur Claude Guerin et de Monsieur le Professeur Charles Tivolet n'a fait que confirmer ma vocation pour ce métier.

Aux anesthésistes et réanimateurs parisiens pour m'avoir accueilli et formé à ce métier aussi dur que stimulant, d'une intensité rare. Aux équipes de Gaston Cordier, Babinski, André Mignot, Necker, Robert Debré et bien sur Bicêtre pour leur compagnonnage et leur bonne humeur.

Aux chirurgiens pour m'avoir appris les limites de mes fonctions surréaliennes et l'art de la diplomatie.

Aux 345 items pour m'avoir appris l'incroyable plasticité de notre cerveau.

A Mohamed pour les statistiques, ta bonne humeur et ta disponibilité.

A Marine, Suela, Alexandre (mon colonel !), Arthur, Sébastien, Guillaume, Pierre-Antoine, Nadia, Aude, Dianou, Anne-Charlotte, Paul, Luc, Jean-Daniel, Michaël, Kinder, Florent, Anaïs, Agnès, Stéphanie. Parce que le soutien entre internes, c'est important. La terrasse de Port Royal et le Plug in aussi.

A Josy et Oscar, Fif, Clairette et Paul, Charlottelila et Alex, Sab, Guillaume et Le Chiffre, Seb et Pero. L'amitié inépuisable que vous me témoignez depuis toutes ces années m'est précieuse.

A Sylvie, Bernard, Marie, Caroline, Raph et Adrian. Parce que la belle famille est là, toujours.

A Chrystèle et Jacques, mes parents. Présents depuis le commencement. Je ne serais rien sans vous.

A Abdul, Bazoul et Cougnal. Les trois mousquetaires avec qui j'ai surmonté le redoutable concours de l'internat. Votre soutien indéfectible reste gravé dans le marbre.

A Yannick, pour ton amitié qui ne s'érode pas malgré la distance. Toujours présent, disponible, à l'écoute. Continuons ainsi pour encore un siècle.

A toi, ma princesse, qui a bravé les flots pour nous maintenir debout. Toujours à mes côtés. Tu es mon garde-fou. Je chéris ce bonheur permanent d'être avec toi. Je t'aime

A toi, enfin, mon Léléo, ma crevette. Toi qui a bouleversé ma vie à jamais. Tu ne le sais pas encore mais tu es l'être le plus aimé du monde.

## Table des matières

<b>Remerciements .....</b>	<b>3</b>
<b>1 Introduction .....</b>	<b>7</b>
1.1 Histoire de la transplantation hépatique .....	7
1.2 Données épidémiologiques .....	9
1.3 Déroulement de la chirurgie et implications anesthésiques .....	10
<b>1.4 Le syndrome de défaillance multiviscérale.....</b>	<b>12</b>
1.4.1 Le monoxyde d'azote .....	12
1.4.2 La triade inflammation, coagulation, fibrinolyse .....	12
1.4.3 Fuite capillaire et syndrome de détresse respiratoire aiguë.....	13
1.4.4 Insuffisance surrénale et hypermétabolisme.....	13
1.4.5 Immunité et infections nosocomiales .....	13
<b>1.5 Le score PELOD .....</b>	<b>15</b>
<b>1.6 Hyperchlorémie et équilibre acido-basique.....</b>	<b>16</b>
1.6.1 Approche traditionnelle .....	16
1.6.2 Le base excess .....	16
1.6.3 Le concept de Stewart.....	16
1.6.4 L'acidose hyperchlorémique .....	17
<b>2 MATERIELS ET METHODES .....</b>	<b>18</b>
<b>2.1 Design de l'étude .....</b>	<b>18</b>
<b>2.2 Prise en charge post-opératoire .....</b>	<b>18</b>
2.2.1 Prise en charge standard de réanimation .....	18
2.2.2 Particularités du traitement médicamenteux.....	18
2.2.3 Dépistage des complications.....	19
<b>2.3 Données recueillies.....</b>	<b>20</b>
2.3.1 Données démographiques .....	20
2.3.2 Données peropératoires .....	20
2.3.3 Données de séjour .....	20
2.3.4 Facteurs de risque de défaillance respiratoire .....	20
2.3.5 Facteurs de risque de défaillance rénale.....	21
2.3.6 Chlorémie.....	21
2.3.7 Score PELOD 2 journalier .....	21

2.3.8 Les défaillances d'organe .....	21
<b>2.4 Analyse statistique .....</b>	<b>23</b>
<b>3 Résultats .....</b>	<b>24</b>
3.1 Population étudiée .....	24
3.2 Données peropératoires .....	27
3.3 Données postopératoires.....	29
3.4 Evolution de la chlorémie durant la première semaine .....	31
3.5 Score PELOD-2 et défaillances d'organes à l'admission .....	32
3.6 Evolution durant la première semaine de réanimation .....	34
3.7 Impact de la chlorémie sur la mortalité et le syndrome de défaillance multiviscérale .....	38
3.8 Facteurs de risque de mortalité .....	39
<b>4 Discussion .....</b>	<b>41</b>
4.1 Une population peu grave .....	41
4.2 Un score inadapté à la population ? .....	41
4.3 Définition du syndrome de défaillance multiviscérale .....	42
4.4 Une utilisation raisonnée du sérum salé isotonique en peropératoire.....	42
4.5 Les conséquences débattues de l'hyperchlorémie.....	42
4.6 La défaillance respiratoire .....	43
<b>5 Conclusion .....</b>	<b>44</b>
<b>6 Bibliographie .....</b>	<b>45</b>
<b>7 Annexes .....</b>	<b>51</b>
7.1 Annexe 1 Score PELOD .....	51
7.2 Annexe 2 Score PELOD 2 .....	52
7.3 Annexe 3 Définition de Berlin .....	53
7.4 Annexe 4 ASA Physical Status Classification System .....	54
7.5 Annexe 5 Statut UNOS .....	55



# Introduction

La transplantation hépatique reste un acte chirurgical encore peu fréquent en pédiatrie, réalisée dans des centres experts. La prise en charge globale des enfants devant bénéficier de ce type d'intervention ne cesse de s'améliorer, permettant une diminution de la mortalité et une meilleure qualité de vie. Cette prise en charge débute dès les premières minutes après la transplantation, dans les services de réanimation pédiatrique. Menée de façon pluridisciplinaire, elle s'avère complexe du fait d'une chirurgie majeure chez des enfants particulièrement fragiles. Les premiers jours sont d'une importance capitale afin d'assurer la survie de l'enfant et celle du greffon. C'est au réanimateur qu'il incombe de gérer cette phase délicate, en lien avec les équipes chirurgicales et d'hépatologie.

## Histoire de la transplantation hépatique (1)

La première greffe de foie humain a été réalisée en 1963 à Denver aux Etats-Unis par une équipe chirurgicale dirigée par le Docteur Starzl (2). L'enfant n'a malheureusement pas survécu à l'intervention, du fait d'un choc hémorragique réfractaire. Quelques années plus tard, Starzl décrit la première série d'enfants transplantés pour atresie des voies biliaires (3). Parmi les quinze, six enfants sont décédés dans les quarante premiers jours dans des contextes de thrombose vasculaire, de nécrose hépatique ou d'infection. Cinq ont survécu, dont un jusque deux ans et demi après la transplantation. L'amélioration des techniques chirurgicales mais également le développement des protocoles d'immunosuppression vont permettre une nette amélioration de la survie des enfants.

C'est l'introduction de la ciclosporine A qui va révolutionner la prise en charge des patients. Ce métabolite d'un champignon découvert fortuitement en Norvège, va être utilisé avec succès comme immunosuppresseur par l'équipe de Borel en Suisse en 1972 (4). Elle est utilisée en transplantation hépatique pédiatrique en 1980 par l'équipe de Starzl. Associée aux corticoïdes, elle va permettre une amélioration de la survie des jeunes greffés de 30 % à 70% à 2 ans (5). La découverte (elle aussi fortuite, au Japon) du tacrolimus va encore améliorer la survie des greffés et la diminution du nombre de rejets (6).

Ce développement des protocoles d'immunosuppression va permettre l'essor des programmes de transplantation hépatique à travers le monde. Mais les équipes font alors face à un nouveau

problème : la pénurie de greffon. L'élargissement des indications allongent les listes d'attente et les décès des patients en attente de greffe augmentent (7 et 8).

C'est l'essor de nouvelles techniques chirurgicales qui va permettre de palier, du moins en partie, au manque de greffons. Bismuth et Houssin, en 1984, proposent le concept de foie partagé (9). Ils prélèvent le lobe gauche d'un greffon cadavérique adulte qu'ils transplantent à un enfant. Cette avancée a permis d'augmenter le nombre de transplantation hépatique en pédiatrie, mais au détriment des transplantations chez l'adulte puisque l'autre partie du foie était sacrifiée. Ce problème a été résolu grâce à la technique de bipartition ou « split », développée par l'équipe de Pichlmayr en 1988 (10). Elle a permis pour la première fois de greffer deux receveurs, un adulte et un enfant, à partir d'un seul greffon cadavérique.

L'autre avancée permettant de palier au manque de greffon est la transplantation à partir d'un donneur vivant. La première s'est déroulée en 1989 en Australie chez un petit garçon de 17 mois qui a reçu, avec succès, une partie du foie de sa mère (11). En Europe, la première transplantation hépatique chez l'enfant issue d'un donneur vivant est réalisée par l'équipe de l'hôpital Edouard Herriot (Lyon, France) chez un nourrisson âgé de 10 mois atteint d'une atresie des voies biliaires. Le problème principal est cependant le questionnement éthique induit par ce type de prélèvement. En effet l'intervention n'est pas sans risque avec une mortalité du donneur estimée à 0,5 % en Europe et les complications chirurgicales évaluées entre 30 et 40 % (12). Les conséquences psychologiques peuvent également être lourdes pour les parents en cas de d'échec de la greffe. Le taux de survie à un an chez les enfants receveurs est néanmoins plus élevé que celui obtenu à partir d'une greffe issu d'un donneur cadavérique, notamment grâce à une meilleure préparation sur le plan nutritionnel de l'enfant avant l'intervention (13).

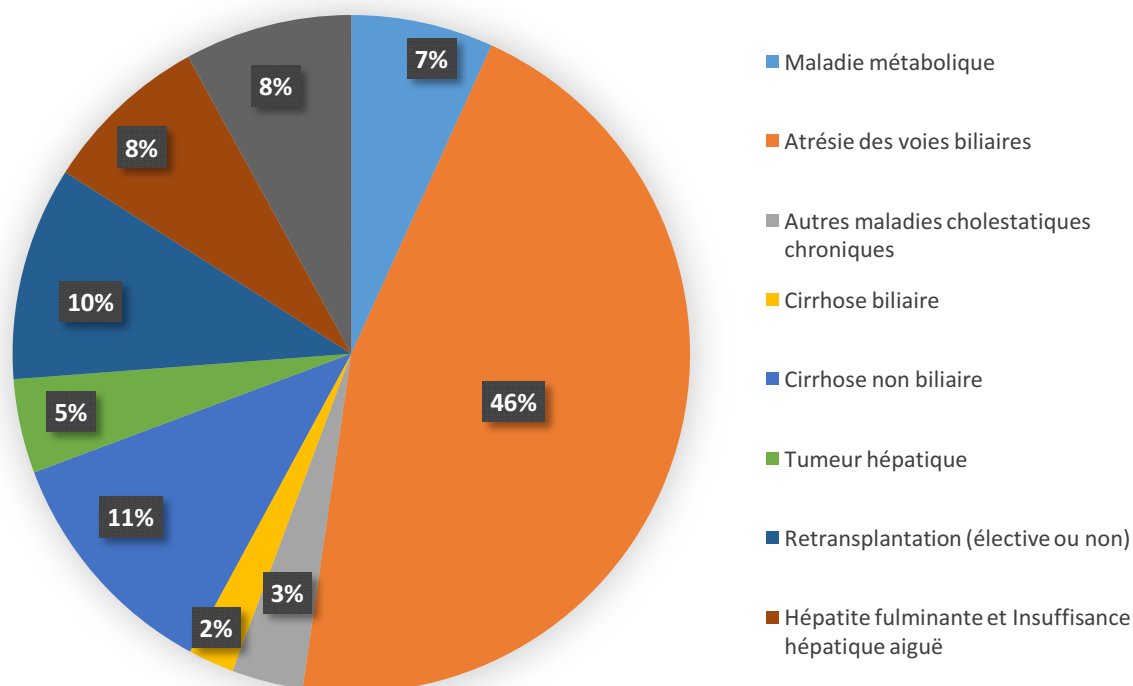
Aujourd'hui, des enfants de plus en plus jeunes sont greffés, avec des progrès spectaculaires chez les enfants de moins de 12 mois, suite à l'évolution des techniques chirurgicales. La survie à 1 an est passée de 50 % à plus de 80 % (14).

## Données épidémiologiques (15 et 16)

5357 greffes ont été réalisées en France en 2014. La transplantation hépatique représentait 24 % des organes greffés (1280 greffes en 2014).

Dans la population pédiatrique, 83 transplantations hépatiques ont été réalisées en 2013, représentant 6,7 % des transplantations hépatiques en France. L'hôpital du Kremlin-Bicêtre est le premier centre de transplantation hépatique pédiatrique français avec 45 % des greffes réalisées.

L'atrésie des voies biliaires représente la première indication de greffe hépatique dans la population pédiatrique (46 %), les maladies métaboliques (évoluant ou non vers la cirrhose) et les hépatites fulminantes ou insuffisances hépatocellulaires aiguës étant les principales autres indications. Il est à noter que la retransplantation, en urgence suite à un échec primaire ou réglée dans le cadre de l'évolution naturelle du greffon, prend une part de plus en plus importante du fait de l'augmentation de l'activité de greffe pédiatrique.



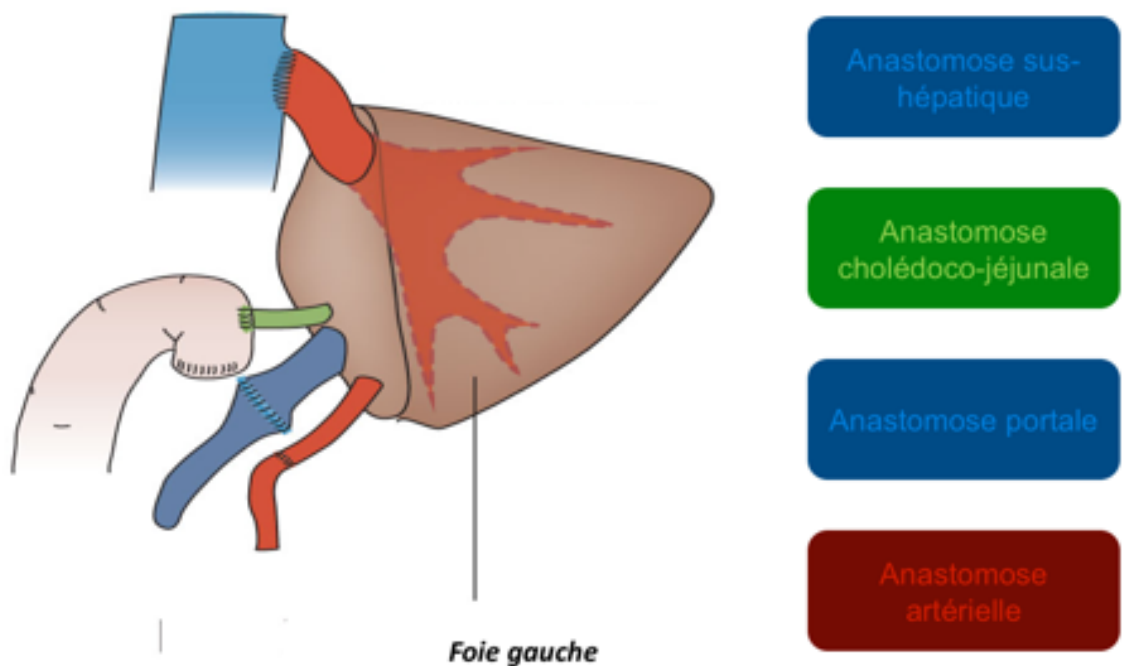
**Figure 1 : Indications de transplantation dans la population pédiatrique (source : agence de biomédecine 2011)**

## Déroulement de la chirurgie et implications anesthésiques (17)

La transplantation hépatique est réalisée dans la grande majorité des cas à partir d'un foie partagé (split) en pédiatrie. En effet, il n'est pas possible chez les jeunes enfants de greffer un foie entier du fait des contraintes anatomiques (rapport volume du foie/ volume de la loge hépatique du receveur). Il s'agit la plupart du temps du lobe gauche du foie (segment II et III), celui-ci présentant le plus petit volume.

L'acte chirurgical est divisé en différents temps :

- Hépatectomie avec conservation de la veine cave inférieure (sauf en cas de cancer).
- Réalisation des anastomoses vasculaires (sus-hépatiques et portales).
- Déclampage, signant la fin de l'ischémie froide.
- Reconstruction artérielle.
- Reconstruction biliaire avec anastomose bilio-biliaire ou cholédoco-jéjunostomie sur anse montée en Y.
- Fermeture sans tension, sur plaque si nécessaire.



*Figure 2 : Greffon hépatique issu d'une bipartition. D'après 18.*

Les différents temps chirurgicaux ont des implications anesthésiques différentes :

- Labilité hémodynamique durant les phases de clampages vasculaires.
- Hémorragie lors de la dissection, pouvant être majorée par les troubles de la crase sanguine due à l'insuffisance hépatocellulaire.
- Phase d'anhépathie à risque d'acidose lactique et de désordres hydroélectrolytiques notamment hyperkaliémie.
- Syndrome de reperfusion au moment du déclampage avec syndrome inflammatoire majeur entraînant une vasoplégie et une hypotension nécessitant un soutien par catécholamines quasi systématique en pédiatrie.

## Le syndrome de défaillance multiviscérale

Lors de la phase post-opératoire précoce de la transplantation hépatique, les enfants peuvent présenter plusieurs défaillances d'organes. Le syndrome de défaillance multiviscérale est défini par la présence d'au moins deux défaillances d'organes (19). Ce syndrome de défaillance multiviscérale est un déterminant majeur de la mortalité précoce après transplantation hépatique en pédiatrie (20). Dans l'étude de Feickert et al, sur 114 enfants transplantés, 18 sont décédés dont 16 présentaient un syndrome de défaillance multiviscérale. La physiopathologie de ce syndrome est de mieux en mieux expliquée.

### a. Le monoxyde d'azote

Le monoxyde d'azote semble jouer un rôle central dans l'agression tissulaire par la dérégulation des débits sanguins régionaux et la formation de peroxynitrites qu'il induit. La sévérité de l'hypotension artérielle chez les enfants présentant un syndrome de défaillance multiviscérale dans le cadre d'un sepsis est corrélée à la concentration de nitrites et nitrates (21).

### b. La triade inflammation, coagulation, fibrinolyse

Le processus inflammatoire engendre par ailleurs une activation de la cascade de coagulation et une inhibition de la fibrinolyse (22). Cette augmentation de l'activité plasmatique prothrombotique et antifibrinolytique est corrélée à la sévérité du syndrome de défaillance multiviscérale et à la mortalité (23). L'activation du facteur tissulaire joue un rôle central dans la formation des microthromboses par l'activation de la cascade de coagulation qu'il génère (24). Par ailleurs, l'agrégation plaquettaire et la thrombopénie qui en découle sont favorisées par le relargage intravasculaire du facteur von Willebrand suite aux lésions endothéliales (25) et à la diminution de l'activité ADAMTS-13 (protéase permettant la fragmentation du facteur von Willebrand) (26). L'ensemble de ces facteurs mène à la coagulation intravasculaire disséminée dont le pronostic est sombre.

#### c. Fuite capillaire et syndrome de détresse respiratoire aiguë

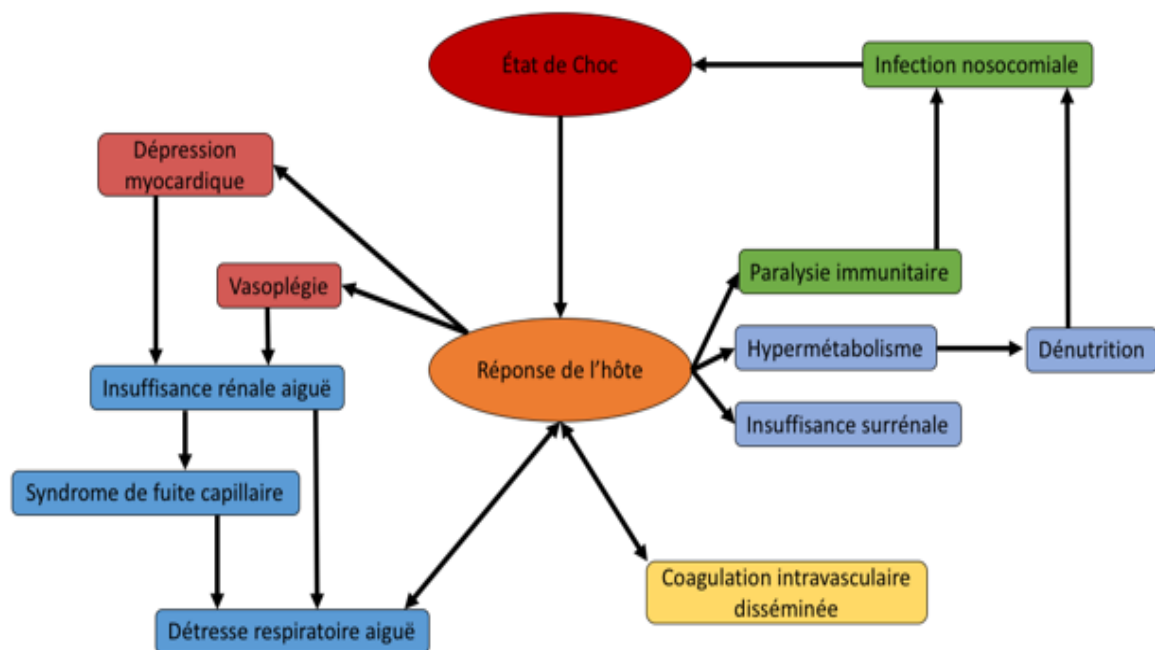
Le syndrome de défaillance multiviscérale peut entraîner une défaillance rénale qui, si le recours à l'épuration extrarénale est nécessaire, est associée à une augmentation de la mortalité (27). L'insuffisance rénale aiguë favorise le syndrome de fuite capillaire qui est un des déterminants du syndrome de détresse respiratoire aiguë (28). L'œdème pulmonaire induit est riche en macrophages et polynucléaires neutrophiles ainsi qu'en protéines de l'inflammation entraînant une détérioration majeure des échanges alvéolocapillaires. La mortalité induite est de 20 % en réanimation pédiatrique (29).

#### d. Insuffisance surrénale et hypermétabolisme

Le syndrome de défaillance multiviscérale est à l'origine d'une insuffisance surrénale, associée à une diminution de la survie en réanimation pédiatrique (30). Par ailleurs l'hypermétabolisme induit par le syndrome de défaillance multiviscérale conduit à la fonte musculaire et à une diminution de la réponse immunitaire rendant l'enfant moins à même de se défendre (31).

#### e. Immunité et infections nosocomiales

Les patients présentant un syndrome de défaillance multiviscérale sont sujets à des désordres immunitaires. Une réponse inflammatoire explosive initiale avec activation des lymphocytes T cytotoxique est corrélée à une hausse de la mortalité (32). La deuxième phase de lymphopénie, si elle se prolonge, est un facteur indépendant de mortalité et d'infection nosocomiale, grevant un peu plus le pronostic vital de l'enfant (33).



*Figure 3 : Physiopathologie du syndrome de défaillance multiviscérale. D'après 34.*

La gravité du syndrome de défaillance multiviscérale impose au réanimateur de l'objectiver précocement afin de mettre en route rapidement les thérapeutiques appropriées.



## Le score PELOD

Des scores cliniques et biologiques ont été développés en pédiatrie, calibrés sur la mortalité, afin d'évaluer la gravité des patients atteints par ce syndrome et d'établir un pronostic vital. Un des scores les plus utilisés en réanimation pédiatrique est le score PELOD (Paediatric Logistic Organ Dysfunction), créé en 1999 (35).

Il s'agit d'un score composite incluant les principales défaillances d'organes (neurologique, cardiovasculaire, rénal, respiratoire, hématologique et hépatique). La cotation du score est présentée en annexe 1. Chaque item est coté de 0 à 20, le score PELOD maximal atteignable étant de 71.

En dépit des critiques, notamment sur le caractère discontinu de ce score et d'un problème de calibration (36), celui-ci a été largement utilisé du fait de sa simplicité et de sa validation sur une large cohorte.

Celui-ci a été mis à jour en 2013 (PELOD 2) à travers l'étude d'une population pédiatrique récente afin d'améliorer sa pertinence clinique (37).

Ce nouveau score présente l'intérêt d'une évolution continue de 0 à 33. Il évalue 5 défaillances d'organes à travers 10 items. La défaillance hépatique a été exclue du modèle du fait de sa faible incidence sur la mortalité dans la population étudiée. La cotation du score est présentée en annexe 2.

## Hyperchlorémie et équilibre acido-basique

### a. Approche traditionnelle

L'approche standard de l'évaluation des troubles acido-basiques repose sur l'équation d'Henderson Hasselbach. Cette dernière repose sur le couple de système tampon  $\text{PaCO}_2/\text{HCO}_3^-$ , permettant une régulation fine du pH. Dans ce concept, les variations du pH sont la conséquence de variations de bicarbonates (métabolique) ou de  $\text{PaCO}_2$  (respiratoire). Malgré son exactitude mathématique, cette approche présente plusieurs limites comme la présence de tampons non volatils non bicarbonates comme les protéines ou l'absence de prise en compte du rôle des acides faibles comme les phosphates ou albuminates.

### b. Le base excess

Ce concept permet d'évaluer la quantité de bases ou d'acides nécessaire pour ramener à un pH à 7,40 en présence d'une  $\text{PaCO}_2$  à 40 mmHg. Il a l'avantage de s'affranchir des variations de  $\text{PaCO}_2$ . Néanmoins, il est déterminé *in vitro* à partir de nomogrammes de calcul. Ceci entraîne une surestimation fréquente du base excess et ne permet pas de faire la distinction entre variations d'acides faibles et d'acides forts.

### c. Le concept de Stewart

Dans les années 1970, P. Stewart remet en question l'approche classique des troubles acido-basiques. Dans ce nouveau concept, la régulation du pH est sous la dépendance de trois variables :

- La différence de charge entre tous les cations forts et les anions forts plasmatiques, appelée Strong Ion Difference (SID).
- La  $\text{PaCO}_2$ , qui correspond à un système ouvert via la ventilation.
- La masse totale des acides faibles, appelée Atot (albuminates et phosphates).

Cette nouvelle approche permet une évaluation beaucoup plus précise des troubles acido-basiques complexes de part l'utilisation de nombreux facteurs supplémentaires. Elle est particulièrement utile en cas d'hypoalbuminémie ou d'hypernatrémie.

#### d. L'acidose hyperchlorémique

Le lien entre survenue d'une acidose et perfusion de grands volumes de sérum salé isotonique est établi par Hartmann dès les années 1930. De ses travaux résulte la création du Ringer-Lactate, dont la concentration en chlore est proche de celle du plasma. L'hyperchlorémie induite par certains cristalloïdes redevient d'actualité depuis quelques années pour deux raisons principales. La première est la part croissante de l'utilisation des solutés cristalloïdes en première intention pour le remplissage vasculaire. La deuxième vient d'une meilleure compréhension du modèle de Stewart qui permet d'objectiver l'effet acidifiant des solutés non balancés (38).

Deux questionnements en pratique clinique sont soulevés par ces nouvelles données. Le premier est le risque de mener des thérapeutiques inappropriées en réponse à une acidose induite par l'hyperchlorémie, celle-ci pouvant être interprétée comme une instabilité hémodynamique et conduire à l'administration supplémentaire de cristalloïdes, l'acidose ne faisant alors que s'aggraver. Cette corrélation est décrite en pédiatrie sur une cohorte de 81 enfants hospitalisés pour choc septique dans un contexte de méningococcémie (39). Ces derniers présentaient une acidose dont la profondeur était majorée par l'administration de sérum salé isotonique.

Le deuxième problème est celui des effets potentiels délétères induits par cette hyperchlorémie. L'administration de sérum salé isotonique pourrait engendrer des désordres immunitaires (40) et des défaillances rénales (41). Néanmoins les conséquences cliniques de cette acidose hyperchlorémique restent débattues (42).

L'objectif de cette étude est de déterminer l'impact de l'hyperchlorémie sur la mortalité et le syndrome de défaillance multiviscérale évalué par le score PELOD-2 après transplantation hépatique en réanimation pédiatrique.

# MATERIELS ET METHODES

## Design de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective, observationnelle, monocentrique, réalisée dans le service de réanimation pédiatrique et néonatale du centre hospitalo-universitaire du Kremlin-Bicêtre du 1<sup>er</sup> janvier 2011 au 31 décembre 2013.

## Prise en charge post-opératoire

### a. Prise en charge standard de réanimation

A leur arrivée dans le service, l'ensemble des enfants présente un support ventilatoire. Les différents cathéters mis en place au bloc opératoire (cathéter artériel et veineux central, sonde urinaire et sonde nasogastrique) sont maintenus tant que nécessaire.

Les patients bénéficient d'une sédation par midazolam et sufentanil pour leur confort tant que le maintien de la ventilation artificielle est nécessaire.

La surveillance standard comprend un scope, un oxymètre de pouls, une surveillance invasive puis non invasive de la pression artérielle.

### b. Particularités du traitement médicamenteux

L'enfant bénéficie d'une immunosuppression débutée immédiatement au décours de la chirurgie. Celle-ci comprend un inhibiteur de l'interleukine 2 (anticorps monoclonal anti hCD25), le basiliximab, administré à J0 et J4 et un inhibiteur des calcineurines, le tacrolimus, administré dès la reprise d'une fonction rénale satisfaisante (diurèse horaire supérieure à 1 mL/kg/h et créatininémie inférieure à 2 fois la normale pour l'âge). Ce dernier est poursuivi tout au long du séjour. En cas d'insuffisance rénale, une association avec un autre immunosuppresseur, le mycophénolate mofétil (inhibiteur de l'inosine monophosphate déshydrogénase, peut être instaurée.

La prévention des thromboses vasculaires est débutée précocement par l'administration d'aspirine et d'héparine non fractionnée.

Une antibioprophylaxie chirurgicale par ticarcilline et fluconazole est réalisée au bloc opératoire. La prévention des infections fongiques est par la suite poursuivie par l'administration de fluconazole et triméthoprim-sulfaméthoxazole. La prévention de la primo-infection herpétique repose sur l'aciclovir.

### c. Dépistage des complications

Le dépistage repose sur la surveillance clinique (débit des drains, pression intra-vésicale) et des examens paracliniques notamment l'échographie abdominale. Celle-ci est réalisée toutes les 12 heures la première semaine puis une fois par jour. Elle permet de surveiller les flux vasculaires hépatiques, la présence d'un épanchement intra-abdominal ou le développement d'abcès ou de nécrose. En plus des examens sanguins de routine en réanimation, une attention particulière est portée à la fonction hépatique (pic de cytolysé, fonctions de synthèse avec le facteur V), au monitoring du tacrolimus (résiduel compris entre 10 et 15 ng/mL les 15 premiers jours) et à la surveillance virologique et mycologique (PCR virales et cartographie fongique hebdomadaires).

## Données recueillies

### a. Données démographiques

- Age, sexe, poids
- Motif de transplantation
- Statuts ASA et UNOS
- Comorbidités éventuelles notamment pulmonaires et rénales

### b. Données peropératoires

- Durée d'intervention
- Durée ischémie froide, d'anhépatie
- Volume de colloïdes et cristalloïdes peropératoire (mL/kg)
- Volume de transfusion en produit sanguin labile (mL/kg) et masse sanguine
- Nécessité de traitement vasopresseur

### c. Données de séjour

- Durée d'hospitalisation
- Durée de ventilation mécanique, ratio  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  minimum
- Durée du soutien par catécholamines
- Décès
- Complications chirurgicales, réintervention, retransplantation
- Infection, choc septique
- Rejet
- Transfusion, perfusion d'albumine

### d. Facteurs de risque de défaillance respiratoire (données recueillies durant les 7 premiers jours)

- Variation de poids, protidémie
- Pathologie pulmonaire acquise

e. Facteurs de risque de défaillance rénale (données recueillies durant les 7 premiers jours)

- Néphrotoxiques
- Surdosage en tacrolimus
- Dysfonction du greffon

f. Chlorémie

Chlorémie la plus élevée, relevée en préopératoire, en postopératoire immédiat et après 7 jours de réanimation

g. Score PELOD 2 journalier (Annexe 2)

Le score PELOD 2 a été calculé du premier au septième jour d'hospitalisation en réanimation pédiatrique après la transplantation. Ce score comprend 10 variables cliniques ou biologiques correspondant à cinq systèmes d'organes (cardiovasculaire, respiratoire, neurologique, rénal et hématologique). Si cette variable n'était pas mesurée, elle était considérée comme identique à celle de la veille. Pour les patients sédatisés, le score de coma de Glasgow noté était celui avant la sédation.

h. Les défaillances d'organe

Le diagnostic de défaillance d'organe repose sur les critères suivants basés sur le score PELOD-2 :

- La défaillance neurologique était définie par un score de coma de Glasgow inférieur à 11 et/ou une aréactivité pupillaire. Les patients étaient réveillés à l'arrivée pour évaluer un éventuel déficit puis resédatisés en cas d'impossibilité d'extubation.

- La défaillance cardiovasculaire était définie par une pression artérielle moyenne inférieure à un certain seuil déterminé en fonction de l'âge et/ou une hyperlactatémie supérieure à 5.0 mmol/L (cf. annexe 2).
- La défaillance respiratoire était définie par un rapport  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  inférieur à 60, une hypercapnie supérieure à 58 et/ou la présence d'une ventilation invasive. Le syndrome de détresse respiratoire aiguë était défini selon les critères de Berlin (cf. annexe 3).
- La défaillance rénale était définie par une créatininémie supérieure à un certain seuil déterminé en fonction de l'âge (cf. annexe 2).
- La défaillance hématologique était définie par une leucopénie inférieure à  $2.10^9/\text{L}$  et/ou une thrombopénie inférieure à  $142.10^9/\text{L}$ .



## Analyse statistique

Les variables sont exprimées en médiane et intervalle de confiance à 95 %. Le test utilisé pour la comparaison globale entre scores est le Friedman rank sum test. L'analyse univariée a été effectuée par un modèle de régression logistique univariée pour les variables catégorielles et quantitatives. Les variables dont la valeur  $p$  était inférieure à 0,2 ont été incluses dans l'analyse multivariée, après vérification des conditions de normalité. Une régression logistique multivariée a été par la suite réalisée.

Une valeur  $p$  inférieure à 0.05 a été considérée comme statistiquement significative.

Le logiciel utilisé pour la base de données était Excel (version 15.16). Le logiciel statistique utilisé était R (version 3.2.2).

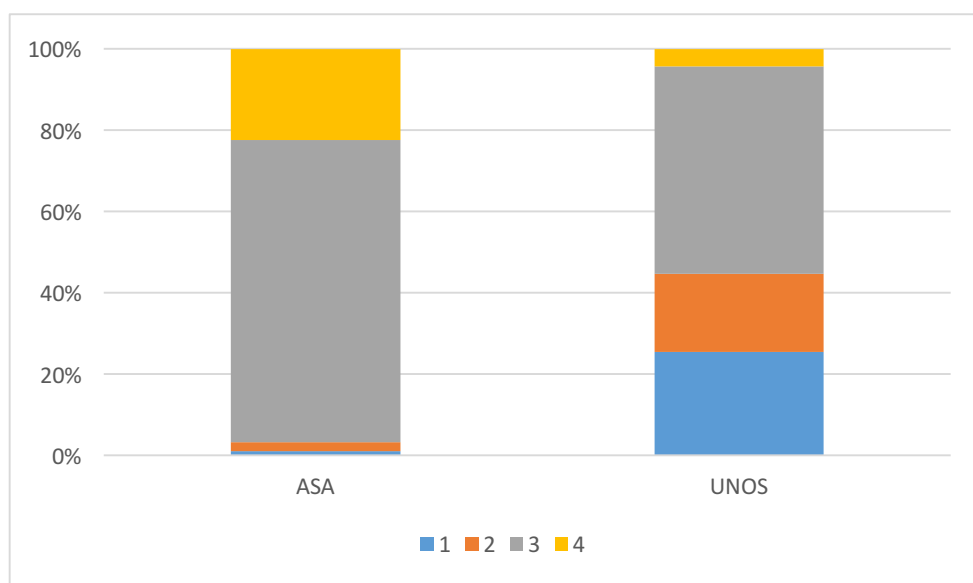
# Résultats

## Population étudiée

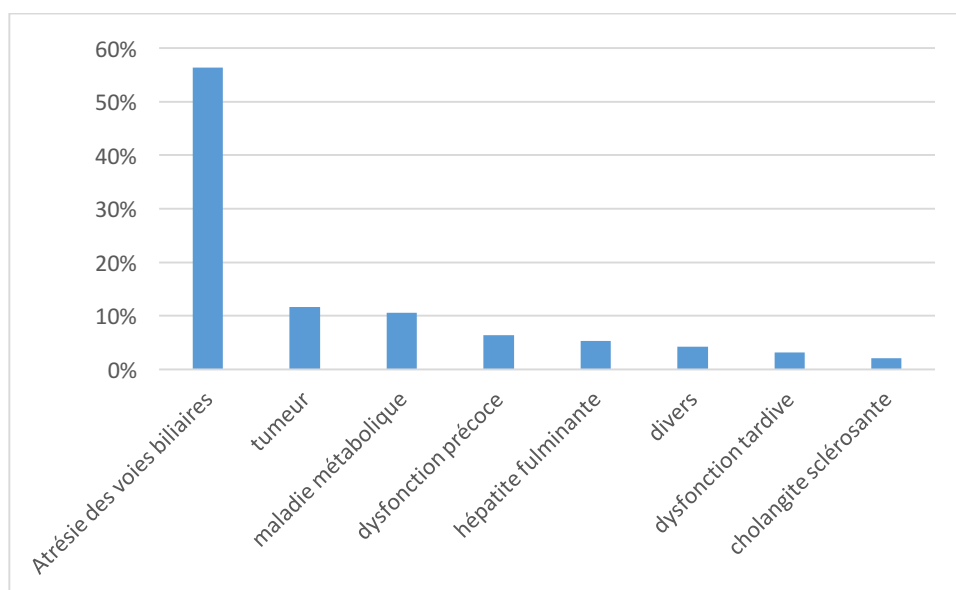
Sur la période du 1<sup>er</sup> janvier 2011 au 31 décembre 2013, 10 dossiers étaient manquants. 94 transplantations ont été analysées chez 79 enfants. Les caractéristiques principales de la population sont données dans le tableau 1 et les figures 4 et 5.

Âge (ans)	2,8 (2,1-3,5)
< 1 an	16 (17 %)
Poids (kg)	15,0 (13,3-16,7)
< 10 kg	14 (15 %)
Sexe masculin	54 (57%)

**Tableau 1 : Caractéristiques démographiques de la population. Les données sont présentées comme la médiane (IC 95%) ou en nombre (pourcentage).**



**Figure 4 : Statuts ASA et UNOS (cf. annexes 4 et 5). Les données sont présentées en pourcentage cumulé.**



**Figure 5 : Indications des greffes hépatiques. Les données sont présentées comme pourcentage du nombre total de greffes.**

96 % des greffes ont été réalisées chez des patients présentant un statut UNOS inférieur ou égal à 3, correspondant à la nécessité d'une surveillance médicale rapprochée due à la précarité des fonctions hépatiques. Ceci est confirmé par le statut ASA élevé (3 ou 4) chez 96 % des patients en attente de greffe.

La majorité des indications à la transplantation hépatique étaient représentées par l'atrésie des voies biliaires (56 %). Les tumeurs étaient des hépatoblastome (6 indications), des angiosarcomes (2 indications) des carcinome hépatocellulaires (2 indications) et un nodule de haut grade. Parmi les hépatites fulminantes, 2 étaient dues à l'ingestion de champignons, une faisait suite à une infection par le virus de l'hépatite A et 2 étaient d'origine indéterminée.

## Données peropératoires

Durées de chirurgie (minutes)	
Totale	473 (441-505)
Ischémie froide	560 (530-590)
Anhépatie	90 (81-99)
Type de foie	
Split gauche	83 (88,3%)
Split droit	9 (9,6%)
Foie entier	2 (2,1%)
Donneur	
Vivant	6 (6,4%)
Cadavérique	88 (93,6%)

**Tableau 2 : Données chirurgicales. Les données sont présentées comme la médiane (IC 95%) ou en nombre (pourcentage).**

Produit sanguins labiles	
mL/kg	57 (39-75)
Masse sanguine	0,8 (0,6-1,1)
Solutés de remplissage (mL/kg)	
Sérum physiologique	14 (0,5-27)
Cristalloïdes	168 (149-188)
Colloïdes	22 (18-25)
Remplissage total	188 (168-207)

**Tableau 3 : Apports peropératoires. Les données sont présentées comme la médiane (IC 95%).**

93% des greffes ont nécessité une transfusion. Le ratio PFC/CGR était de 1,15. Les enfants bénéficiaient d'une transfusion plaquettaire en fonction de l'appréciation de l'anesthésiste suivant les prélèvements peropératoires. 18 greffes ont nécessité la transfusion de plaquettes. L'hydratation peropératoire était réalisée par du ringer lactate (solution dite balancée comprenant sodium, potassium, calcium, lactate et chlore) et/ou du polyionique B66 APHP (principalement utilisé chez les enfants de moins de 1 an, solution comprenant glucosé à 10%, sodium, potassium, calcium, lactate et chlore). 81% des greffes ont nécessité une expansion volémique par des macromolécules (Voluven®). Dans 8 cas, la dose maximale admise (33 mL/kg) de Voluven® a été dépassée.

L'administration totale de fluides pendant la chirurgie (PSL, cristalloïdes et colloïdes) était en médiane de 260 (IC95 233-287) mL/kg, soit 33 mL/kg/h.

## Données postopératoires

Durées (jours)	
Ventilation mécanique	3,0 (1,3-4,7)
Séjour en réanimation	20,0 (17,3-22,7)
Inotrope	1,0 (0,02-2,0)

**Tableau 4 : Principales durées de réanimation. Les données sont présentées comme la médiane (IC 95%).**

Transfusion	59 (63,4%)
Albumine	49 (53,3%)
Rejet	19 (20,4%)
Complication chirurgicale	27 (29,3%)
Infection	48 (51,6%)
Choc septique	7 (7,5%)
Décès	5 (5,4%)

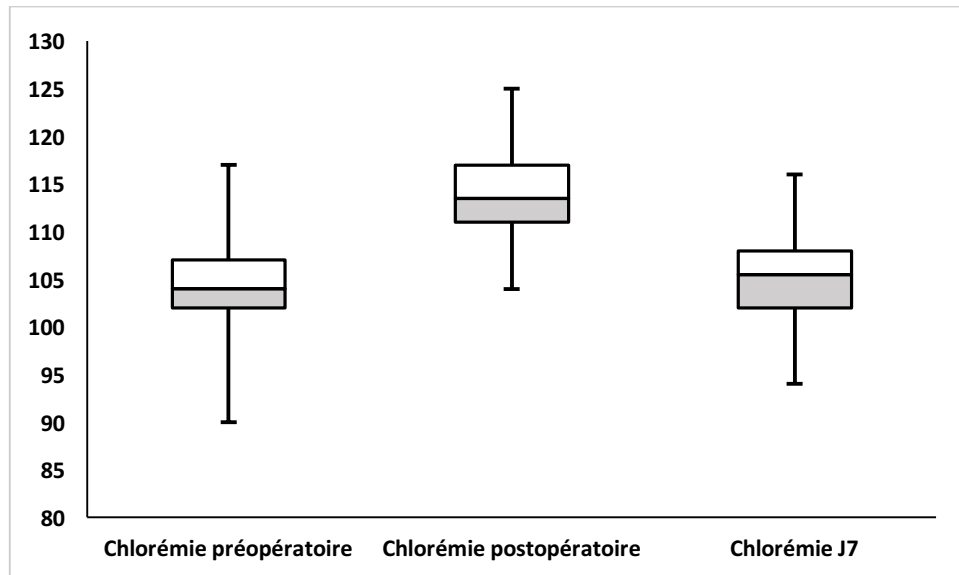
**Tableau 5 : Principaux évènements survenus en réanimation. Les données sont présentées en nombre (pourcentage).**

29, 3 % des greffes ont présenté une complication chirurgicale. Il y a eu 7 sténose des voies biliaires nécessitant une dilatation par voie radiologique. Les thromboses vasculaires représentaient 32,4 % des complications chirurgicales. Il s'agissait de 7 thromboses artérielles et 4 thromboses veineuses. 5 des 7 thromboses artérielles ont mené à une retransplantation en urgence. Les autres complications chirurgicales comprenaient les lâchages de sutures (6 cas), les hémorragies (4 cas), le syndrome du compartiment abdominal (2 cas) et la nécrose d'un segment hépatique (2 cas).

Parmi les complication infectieuses (51,6 % des greffes), les complications bactériennes étaient les plus fréquentes (78,9%). Les infections abdominales étaient prédominantes avec 6 péritonites (1 cas sur foie septique, 5 sans lésion primaire), 7 infections du foie (objectivées par biopsie hépatique), 3 angiocholites, 4 infections de liquide d'ascite et 3 infections du site opératoire (reprise de cicatrice). Les infections sur cathéters sont survenues après 12,7 % des greffes. Il y a eu par ailleurs 5 cas de bactériémie sans cause retrouvée. Le reste des infections bactériennes concernait les pneumopathies acquises sous ventilation mécaniques (4 cas) et les infections urinaires (3 cas). Les infections virales (20% des infections), dont l'incidence est majorée par le traitement immunosuppresseur, sont relativement fréquentes avec 10 cas d'infection par HHV6, 7 cas de CMV et 2 cas d'infection par EBV. Il n'a été objectivé qu'un seul cas de candidémie, sans conséquence.



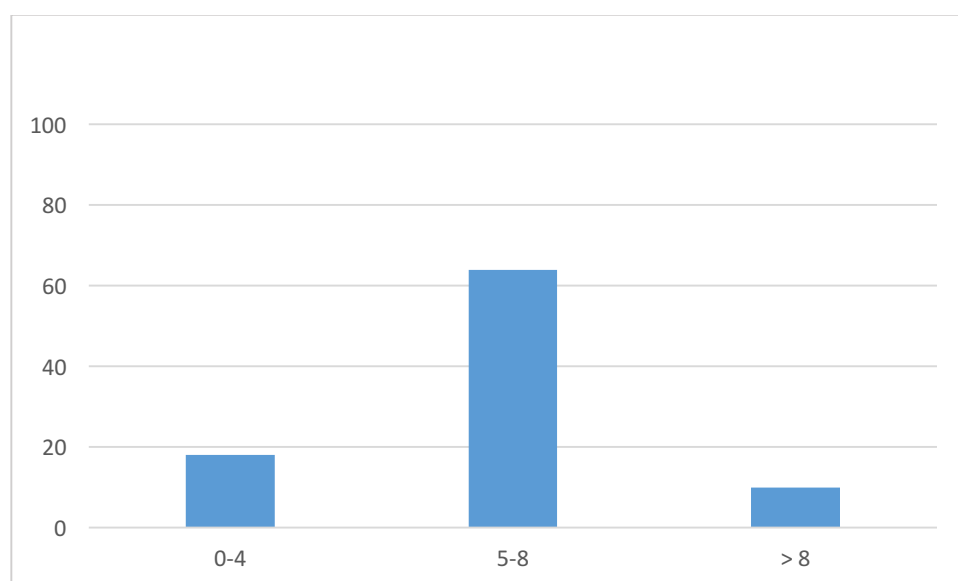
## Evolution de la chlorémie durant la première semaine



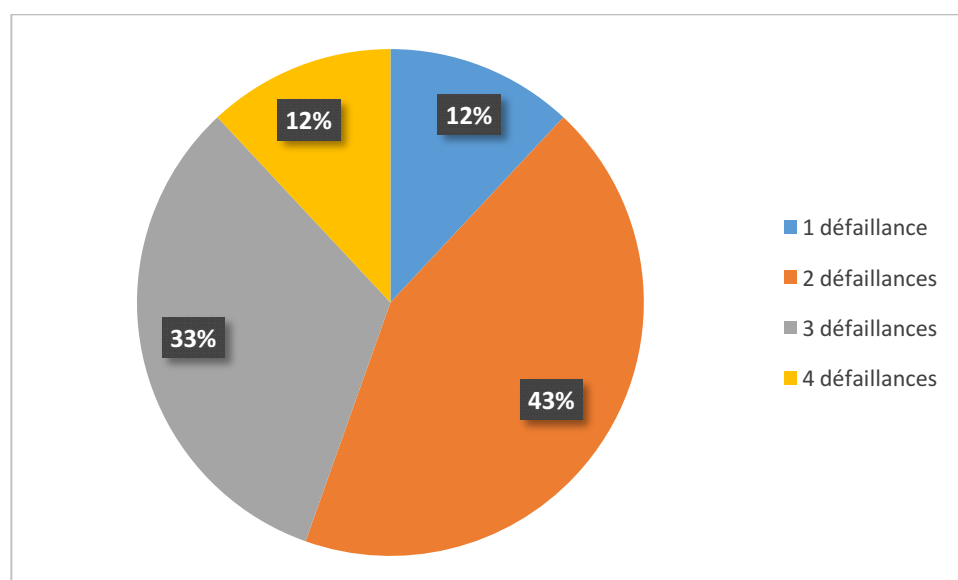
*Figure 6 : Evolution des médianes de la chlorémie durant la première semaine.*

La chlorémie augmentait en médiane de 9 mmol/L (IC95% 8-10 mmol/L) entre le préopératoire et l'admission. Il était noté une diminution également de 9 mmol/L (IC95% 8-10 mmol/L) entre la chlorémie à l'admission et la fin de la première semaine de réanimation.

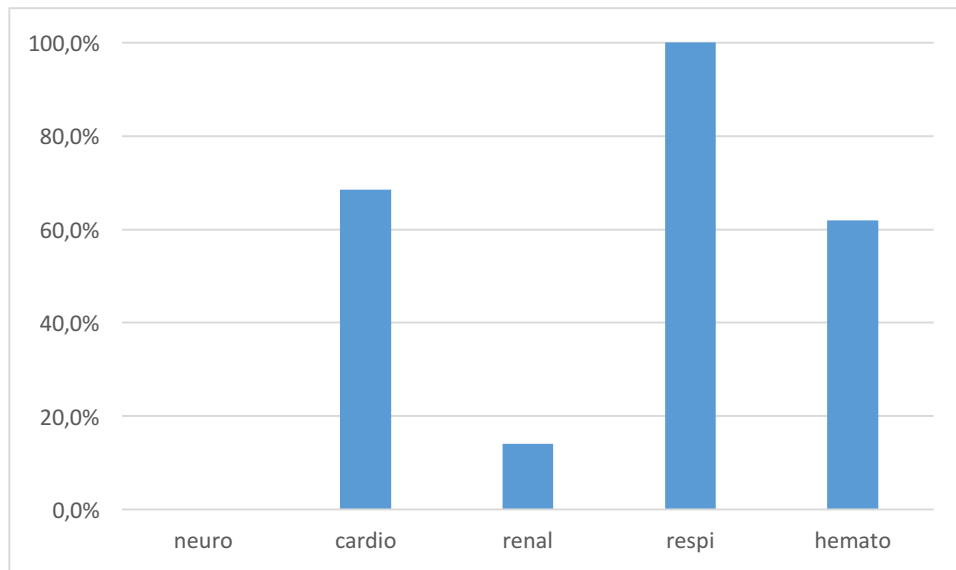
## Score PELOD-2 et défaillances d'organes à l'admission



**Figure 7 : Score PELOD-2 à l'admission. Les données sont présentées en nombre absolu.**



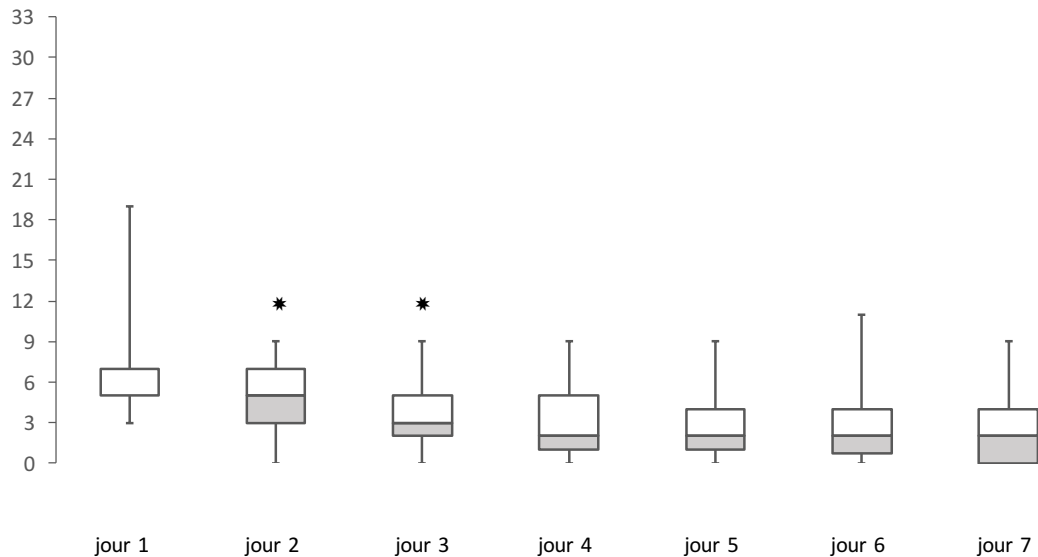
**Figure 8 : Nombre de défaillances d'organe à l'admission. Les données sont présentées en pourcentage du nombre total de greffes.**



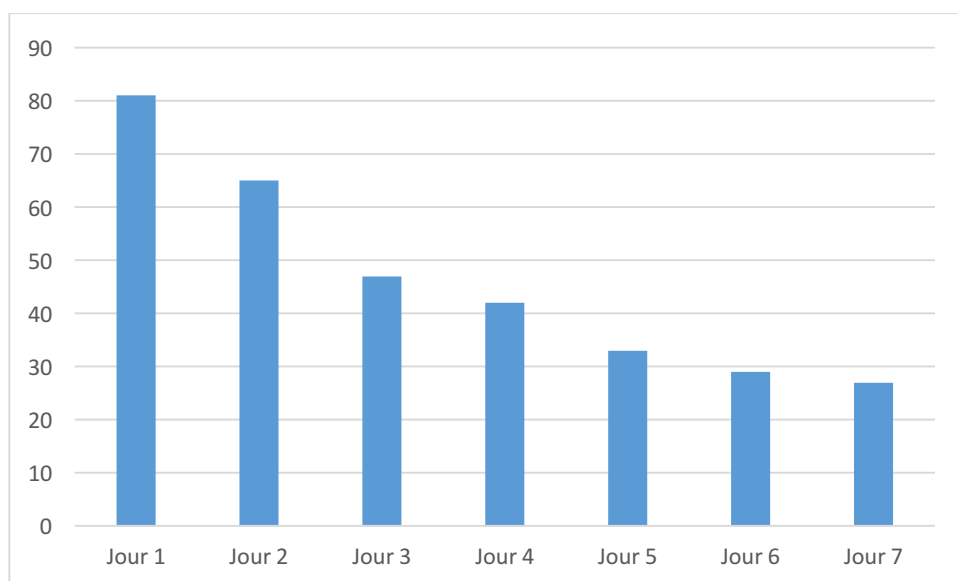
**Figure 9 : Type de défaillance d'organe à l'admission. Les données sont présentées en pourcentage du nombre total de greffes.**

La médiane du score Pelod-2 à l'admission était de 5 (IC95 4,5-5,5). 86 % des patients présentaient un syndrome de défaillance multiviscérale. Néanmoins, les principales défaillances (cardiologique, respiratoire et hématologique) à l'admission étaient modérées (hypotension sans hyperlactatémie (86% des admissions), patient intubé sans SDRA sévère (96,3% des admissions), thrombopénie supérieure à 76 000 et absence de leucopénie (96,7% des admissions)). Aucun patient ne présentait de défaillance neurologique à l'admission.

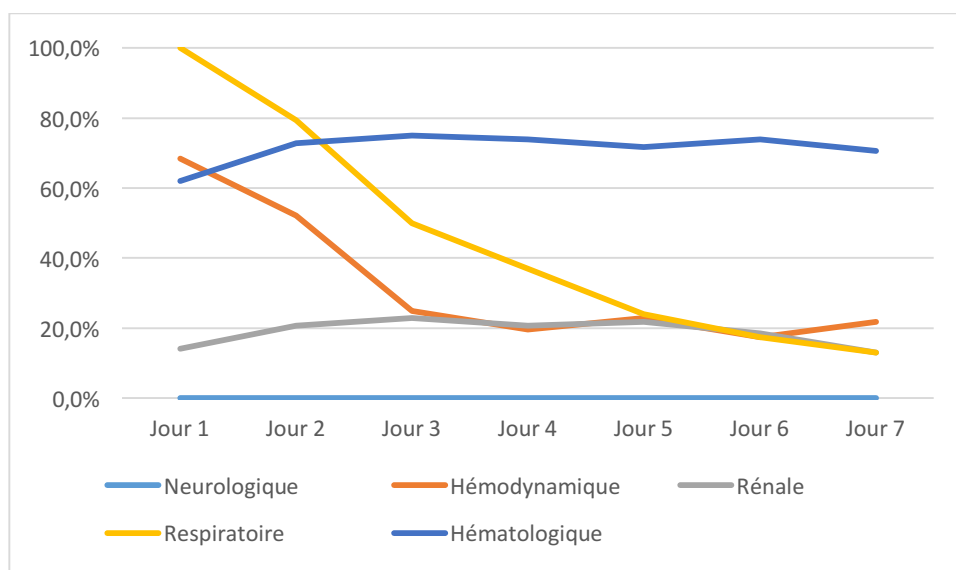
## Evolution durant la première semaine de réanimation



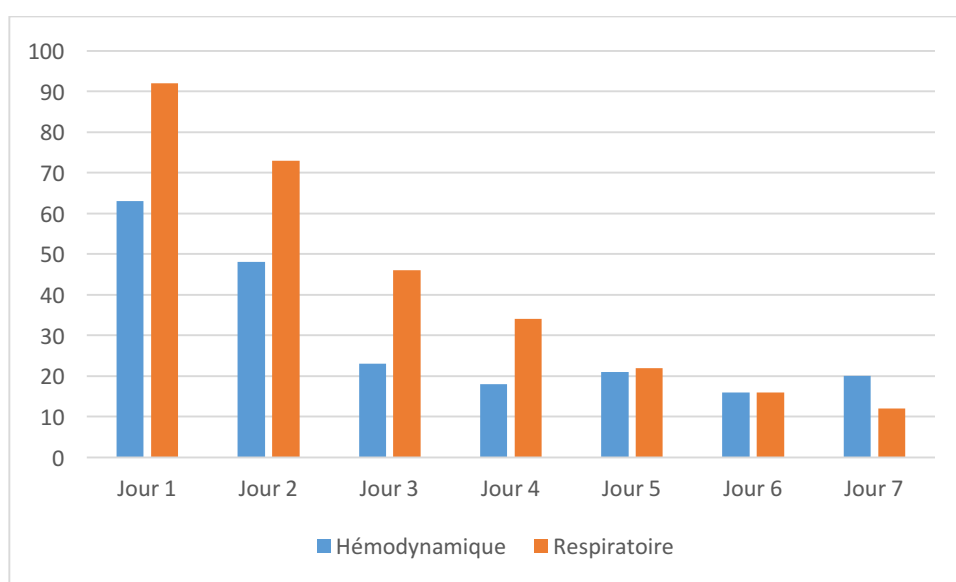
**Figure 10 : Evolution des médianes du score PELOD-2 durant la première semaine de réanimation.**  
**Comparaison PELOD1 vs PELOD2  $p=0,04$ , comparaison PELOD2 vs PELOD3  $p=1,38.10^{-8}$ . Friedman rank sum test  $p=5,33.10^{-42}$**



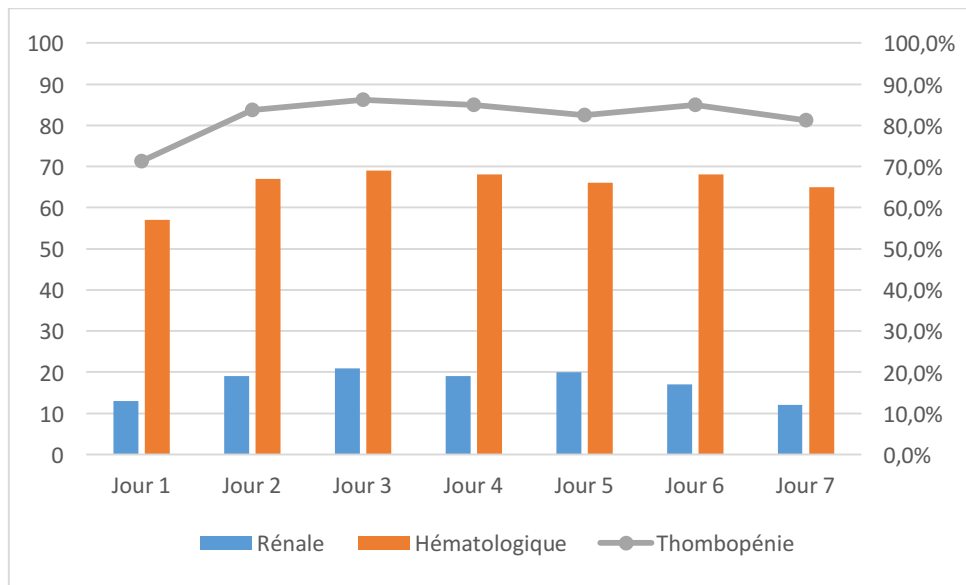
**Figure 11 : Evolution du syndrome de défaillance multiviscérale durant la première semaine de réanimation. Les données sont présentées en nombre absolu.**



**Figure 12 : Evolution des défaillances d'organes sur la première semaine. Les données sont présentées en pourcentage du nombre total de greffes.**

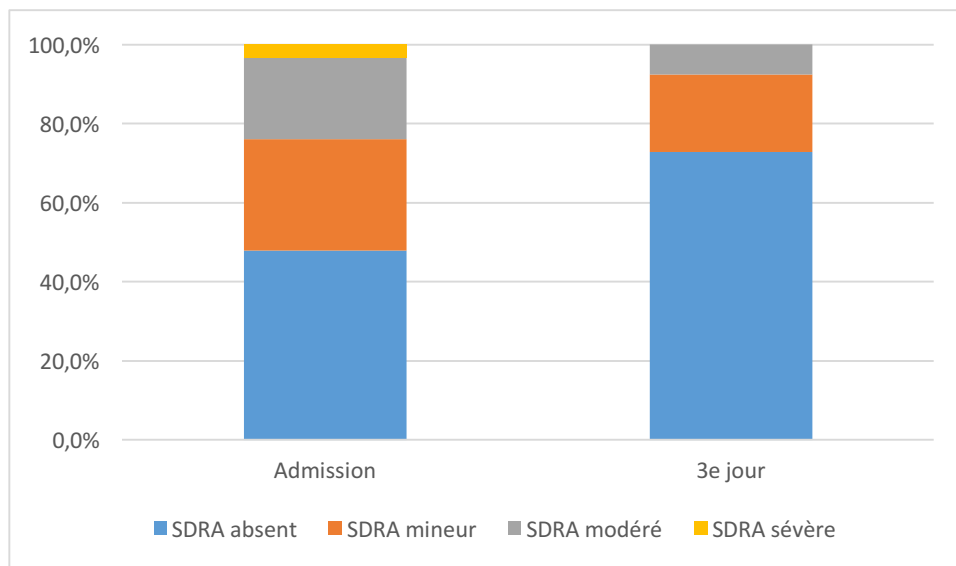


**Figure 13 : Evolution des défaillances hémodynamique et respiratoire au cours de la première semaine de réanimation. Les données sont présentées en nombre absolu.**



**Figure 14 : Evolution des défaillances rénale et hématologique ainsi que de la thrombopénie durant la première semaine de réanimation. Les données sont présentées en nombre absolu (Rénale/hématologique) ou en pourcentage du nombre total de greffes (thrombopénie).**

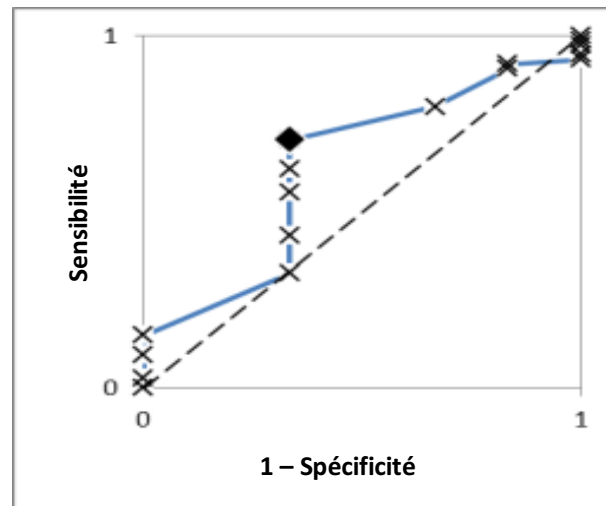
La diminution du score PELOD-2 au cours de la première semaine va dans le sens de l'amélioration des défaillance hémodynamique et respiratoire (figures 9 et 12). Cette amélioration est importante sur les trois premiers jours avec une diminution du nombre de sujets défaillants respiratoire de 50 % et une diminution de 63,4 % pour la composante hémodynamique (figure 12). Les défaillances hématologiques et rénales sont restées stables sur la première semaine (figure 13). La persistance d'une thrombopénie explique la stabilité de la défaillance hématologique. Les répercussions de cette thrombopénie sont néanmoins faibles puisque sur les 4 reprises chirurgicales pour hémorragie, seule 1 a été réalisée dans un contexte de thrombopénie symptomatique avec coagulopathie de consommation associée sans cause identifiée. Il n'était pas noté de défaillance neurologique durant la première semaine de réanimation.



**Figure 15 : Caractérisation du SDRA à l'admission et au troisième jour. Les données sont présentées en pourcentage du nombre total de greffes.**

52,8 % de la population présentait un syndrome de détresse respiratoire aiguë à l'admission. Les SDRA sévères ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$  mmHg) étaient néanmoins rares (3,3 %). La proportion de SDRA passe à 27,2 % au troisième jour, aucun patient ne présentant de SDRA sévère.

## Impact de la chlorémie sur la mortalité et le syndrome de défaillance multiviscérale



**Figure 16 : Relation entre chlorémie à l'admission et le syndrome de défaillance multiviscérale initial. Seuil à 106 mmol/l (Se 70%, Sp 67%, VPP 96%, VPN 15%, AUC 63%).**

Le seuil de chlorémie pour prédire le syndrome de défaillance multiviscérale était insuffisamment discriminant (AUC de 63% pour le syndrome de défaillance multiviscérale initial). Le seuil de chlorémie était également non discriminant pour prédire la mortalité (Se 61%, Sp 59%, VPP 70%, VPN 55%, AUC 58%). Il n'y avait pas de seuil significatif sur le syndrome de défaillance multiviscérale du jour 2 au jour 7. Des résultats similaires et non significatifs ont été retrouvés pour la détermination d'un seuil de variation de chlorémie que ce soit entre les chlorémies pré et postopératoire ou entre les chlorémies postopératoire et à une semaine de réanimation.



## Facteurs de risque de mortalité

Données démographiques	
Âge	0,69
Âge < 1an	0,99
Poids	0,3
Sexe	0,88
ASA	0,06

Données peropératoires	
Durée chirurgie	0,22
Durée anhépatie	0,03
Durée ischémie froide	0,47
Masse sanguine	0,0117
Cristalloïdes	0,59
Sérum physiologique	0,29
Colloïdes	0,82
Total remplissage	0,49

Données postopératoires	
Durée hospitalisation	0,065
Durée de Vm	0,99
PELOD à l'admission	0,15
P/F le plus bas	0,08
Complications	0,99
Infection	0,99
Choc septique	0,99
Complication chirurgicale	0,99
Rejet	0,98
Transfusion	0,99

Défaillances d'organes	
SDMV jour 1	0,99
SDMV jour 3	0,99
Cardiologique jour 3	0,39
Respiratoire jour 3	0,99
Rénal jour 3	0,88
Hématologique jour 3	0,15

Chlorémie	
Chlorémie à l'admission	0,29
Variation de chlore J-1/J0	0,24
Variation de chlore J0/J7	0,9

**Tableau 6 : Analyse univariée des facteurs de risque de mortalité. Les valeurs correspondent au p de chaque facteur.**

facteur	<i>p</i>
P/F le plus bas	0,02
PELOD à l'admission	0,8
ASA	0,88
masse sanguine	0,66
durée anhépatie	0,66
Hématologique jour 3	0,76

**Tableau 7 : Facteurs de risque de mortalité en analyse multivariée. Les valeurs correspondent au *p* de chaque facteur.**

Sur les différents facteurs analysés en analyse univariée, seuls six étaient statistiquement intéressants ( $p < 0,2$ ) : le score PELOD à l'admission, le rapport  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  le plus bas, le score ASA, le nombre de masses sanguines transfusées, la durée d'anhépatie et la défaillance hématologique au troisième jour.

Après analyse multivariée, seul le rapport  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  restait statistiquement significatif ( $p=0,02$ ).

## Discussion

L'acidose hyperchlorémique, résultant de la perfusion de soluté salé isotonique et, dans une moindre mesure, de la perfusion de macromolécules, reste un sujet débattu quand aux conséquences potentiellement délétères chez les patients de réanimation. Il s'agit de la première étude en réanimation pédiatrique essayant d'évaluer son implication sur la morbi-mortalité.

Cette étude fait suite à une étude rétrospective portant sur les facteurs de risque de mortalité et de syndrome de défaillance multiviscérale chez les greffés hépatiques pédiatriques (43). Cette étude portait sur 183 patients transplantés entre janvier 2006 et décembre 2011. Il était retrouvé que les défaillances respiratoires et rénales persistant au troisième jour étaient des facteurs de mortalité significatifs (OR 19,3 (IC95% 2,4-153),  $p=0,0002$  pour le poumon, OR 20 (IC95% 5,4-74),  $p<0,0001$ ). Le score PELOD utilisé était le score PELOD-1.

### Une population peu grave

Les scores PELOD à l'admission étaient en médiane de 5 avec un maximum à 19, ce qui témoigne d'une faible gravité des patients. Par ailleurs, seules 5,3 % des greffes ont mené au décès de l'enfant (contre 10 % sur la période précédente). Ceci peut expliquer le faible impact de l'hyperchlorémie lors du séjour en réanimation des enfants.

### Un score inadapté à la population ?

La population étudiée est une population avec des particularités réanimatoires très marquées. Le score PELOD-2 a été validé sur une cohorte de patients polyvalente afin de permettre une évaluation standardisée de ces derniers. D'autre part, le score PELOD-2 présente plusieurs limites dans les items définis pour la cotation. L'utilisation de catécholamines ne fait par exemple pas partie des items retenus pour la construction du score, ce qui peut biaiser la valeur de l'item cardiovasculaire. Il pourrait être intéressant de développer un score spécifique afin d'évaluer le syndrome de défaillance multiviscérale dans cette population.

## Définition du syndrome de défaillance multiviscérale

La définition du syndrome de défaillance multiviscérale a été formulée à partir des différents items du score PELOD-2. Ce parti pris permet une analyse standardisée de ce syndrome mais exclu de fait certaines défaillances comme les troubles de l'hémostase, majorés lors de la prise en charge initiale des greffés. D'autre part les définitions de chaque défaillance peuvent être prise en défaut. C'est le cas de l'item respiratoire dont la cotation ne permet pas une caractérisation fine de la défaillance comme peut l'être la définition de Berlin du syndrome de détresse respiratoire aigu. Néanmoins, une définition plus précise de chaque item et l'inclusion d'autres items peut entraîner une lourdeur importante dans le recueil et l'analyse des données (exploration de l'axe surrénalien, évaluation de la perte musculaire, dosages des marqueurs pro et anti-inflammatoires).

## Une utilisation raisonnée du sérum salé isotonique en peropératoire

La limite majeure de cette étude est l'utilisation, finalement faible, de sérum physiologique durant la phase peropératoire (14 mL/kg en médiane) et de macromolécules (22 mL/kg en médiane). Ces deux types de solutés étant les plus à même de conduire à une acidose hyperchlorémique, du fait de leur différence d'anions forts basse, il semble normal de ne pas retrouver de variation de chlorémie ayant un impact significatif. Le remplissage total important (23,9 mL/kg/h en médiane, hors produits sanguins labiles) sur des durées de chirurgie longues, serait à explorer afin d'évaluer son impact sur la composante respiratoire.

## Les conséquences débattues de l'hyperchlorémie

Cette étude n'a pas permis de démontrer une influence de l'hyperchlorémie sur des marqueurs forts tels que la mortalité et le syndrome de défaillance multiviscérale. Ceci peut s'expliquer par la faible incidence de patients graves ou présentant une insuffisance rénale aiguë. L'étude de Shaw et al. (44), menée sur une cohorte rétrospective, retrouvait une incidence plus élevée de complications majeures (infection, transfusion, reprise chirurgicale) après utilisation de soluté salé isotonique que de soluté balancé 33,7 % vs 23 % ( $p < 0,001$ ) ainsi qu'une mortalité

plus élevée (5,6 % vs 2,9 %). Celle de Young et al (45) est en revanche négative pour ce qui concerne l'influence de l'hyperchlorémie. Sur 2278 patients adultes admis en réanimation polyvalente, 9,6 % des patients du groupe « soluté balancé » contre 9,2 % des patients du groupe « sérum salé isotonique » ont développé une insuffisance rénale aiguë ( $p=0,77$ ). Cette étude portait néanmoins sur des patients peu graves en générale. L'évaluation de l'impact de l'hyperchlorémie et de son corrolaire, l'administration de sérum salé isotonique, doit probablement être menée sur une cohorte de patients graves ou à haut risque de défaillance rénale aiguë.

### **La défaillance respiratoire**

La composante respiratoire reste le principal déterminant de l'évolution naturelle après une greffe hépatique durant la phase postopératoire immédiate. Une analyse doit être portée sur la recherche précise de facteurs de risque de détresse respiratoire aiguë avec, entre autre, une évaluation du remplissage peropératoire et de la surcharge hydrosodée en réanimation.

## Conclusion

L'hyperchlorémie postopératoire ne semble pas avoir d'influence sur la mortalité et le syndrome de défaillance multiviscérale en réanimation pédiatrique après greffe hépatique. La défaillance respiratoire reste un des déterminants majeurs de l'évolution naturelle des enfants après transplantation hépatique. D'autres études doivent être menées afin de préciser les facteurs de risque de défaillance respiratoire et l'apport relatif du remplissage peropératoire dans la survenue de ce syndrome.

## Bibliographie

1. Cinqualbre J. Histoire de la transplantation hépatique. *Annales de Chirurgie*. 2003 Apr;128(3):195–201.
2. Starzl TE, Marchioro TL, Kaulla KNV, Hermann G, Brittain RS, Waddell WR. HOMOTRANSPLANTATION OF THE LIVER IN HUMANS. *Surgery, gynecology & obstetrics*. 1963 Dec;117:659.
3. Starzl TE, Giles G, Lilly JR, Takagi H, Martineau G, Schroter G, et al. Indications for Orthotopic Liver Transplantation: With Particular Reference to Hepatomas, Biliary Atresia, Cirrhosis, Wilson's Disease and Serum Hepatitis. *Transplantation proceedings*. 1971 Mar;3(1):308.
4. Borel JF. The history of cyclosporin. *Rev Hist Pharm (Paris)*. 1996;44(312 suppl):413–21.
5. Starzl TE, Klintmalm GBG, Porter KA, Iwatsuki S, Schröter GPJ. Liver Transplantation with Use of Cyclosporin a and Prednisone. *New England Journal of Medicine*. 1981 Jul 30;305(5):266–9.
6. Haddad EM, McAlister VC, Renouf E, Malthaner R, Kjaer MS, Gluud LL. Cyclosporin versus tacrolimus for liver transplanted patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(4):CD005161.
7. Edwards EB, Breen TJ, Guo T, Ellison MD, Daily OP. The UNOS OPTN (Organ Procurement and Transplantation Network) waiting list: 1988 through November 30, 1992. *Clin Transpl*. 1992;61–75.

8. Klassen AC, Klassen DK, Brookmeyer R, Frank RG, Marconi K. Factors influencing waiting time and successful receipt of cadaveric liver transplant in the United States. 1990 to 1992. *Med Care*. 1998 Mar;36(3):281–94.
9. Bismuth H., Houssin D. Reduced-sized orthotopic liver graft in hepatic transplantation in children. *Surgery*. 1984;95(3):367–70.
10. Pichlmayr R, Ringe B, Gubernatis G, Hauss J, Bunzendahl H. [Transplantation of a donor liver to 2 recipients (splitting transplantation)--a new method in the further development of segmental liver transplantation]. *Langenbecks Arch Chir*. 1988;373(2):127–30.
11. Strong RW, Lynch SV, Ong TH, Matsunami H, Koido Y, Balderson GA. Successful Liver Transplantation from a Living Donor to Her Son. *New England Journal of Medicine*. 1990 May 24;322(21):1505–7.
12. Trotter JF, Adam R, Lo CM, Kenison J. Documented deaths of hepatic lobe donors for living donor liver transplantation. *Liver Transpl*. 2006 Oct 1;12(10):1485–8.
13. Lacaille F, Belghiti J, Sauvat F, Michel JL, Farges O, Rengeval A, et al. [Liver transplantation with a living related donor in the child]. *Gastroenterol Clin Biol*. 1999 Jul;23(6-7):710–6.
14. Ng VL, Alonso EM, Bucuvalas JC, Cohen G, Limbers CA, Varni JW, et al. Health Status of Children Alive 10 Years after Pediatric Liver Transplantation Performed in the US and Canada: Report of the Studies of Pediatric Liver Transplantation Experience. *The Journal of Pediatrics*. 2012 May;160(5):820–6.e3.
15. [www.france-adot.org](http://www.france-adot.org), site consulté le 28/09/15.



16. Rapport médical et scientifique du prélèvement et de la greffe en France, greffe hépatique, [www.agence-biomedecine.fr](http://www.agence-biomedecine.fr), site consulté le 28/09/15.
17. Hery G., Transplantation hépatique pédiatrique, [www.college-chirped.fr](http://www.college-chirped.fr), site consulté le 03/10/15.
18. Gridelli B. Transplantation: Partial liver grafts are safe for young children. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013 Aug;10(8):450–1.
19. Graciano AL, Balko JA, Rahn DS, Ahmad N, Giroir BP. The Pediatric Multiple Organ Dysfunction Score (P-MODS): development and validation of an objective scale to measure the severity of multiple organ dysfunction in critically ill children. *Crit Care Med*. 2005 Jul;33(7):1484–91.
20. Feickert HJ, Schepers AK, Rodeck B, Geerlings H, Hoyer PF. Incidence, impact on survival, and risk factors for multi-organ system failure in children following liver transplantation. *Pediatr Transplant*. 2001 Aug;5(4):266–73.
21. Wong HR, Carcillo JA, Burckart G, Shah N, Janosky JE. Increased serum nitrite and nitrate concentrations in children with the sepsis syndrome. *Crit Care Med*. 1995 May;23(5):835–42.
22. Short MA. Linking the sepsis triad of inflammation, coagulation, and suppressed fibrinolysis to infants. *Adv Neonatal Care*. 2004 Oct;4(5):258–73.
23. Green J, Doughty L, Kaplan SS, Sasser H, Carcillo JA. The tissue factor and plasminogen activator inhibitor type-1 response in pediatric sepsis-induced multiple organ failure. *Thromb Haemost*. 2002 Feb;87(2):218–23.

24. Anisimova IN, Shvets OL, Guliaev DV, Tsinzerling VA, Belebez'ev GI. [Morphologic aspects of hemostasis disturbances in meningococcemia in children]. *Arkh Patol.* 1993;55(5):16–22.
25. Nguyen T, Hall M, Han Y, Fiedor M, Hasset A, Lopez-Plaza I, et al. Microvascular thrombosis in pediatric multiple organ failure: Is it a therapeutic target? *Pediatr Crit Care Med.* 2001 Jul;2(3):187–96.
26. Nguyen TC, Liu A, Liu L, Ball C, Choi H, May WS, et al. Acquired ADAMTS-13 deficiency in pediatric patients with severe sepsis. *Haematologica.* 2007 Jan;92(1):121–4.
27. Goldstein SL, Somers MJG, Baum MA, Symons JM, Brophy PD, Blowey D, et al. Pediatric patients with multi-organ dysfunction syndrome receiving continuous renal replacement therapy. *Kidney Int.* 2005 Feb;67(2):653–8.
28. Matthay MA, Zimmerman GA. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: four decades of inquiry into pathogenesis and rational management. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2005 Oct;33(4):319–27.
29. Flori HR, Glidden DV, Rutherford GW, Matthay MA. Pediatric acute lung injury: prospective evaluation of risk factors associated with mortality. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005 May 1;171(9):995–1001.
30. De Kleijn ED, Joosten KFM, Van Rijn B, Westerterp M, De Groot R, Hokken-Koelega ACS, et al. Low serum cortisol in combination with high adrenocorticotrophic hormone concentrations are associated with poor outcome in children with severe meningococcal disease. *Pediatr Infect Dis J.* 2002 Apr;21(4):330–6.
31. Cerra FB. Hypermetabolism-organ failure syndrome: a metabolic response to injury. *Crit Care Clin.* 1989 Apr;5(2):289–302.

32. Zeerleder S, Hack CE, Caliezi C, van Mierlo G, Eerenberg-Belmer A, Wolbink A, et al. Activated cytotoxic T cells and NK cells in severe sepsis and septic shock and their role in multiple organ dysfunction. *Clin Immunol*. 2005 Aug;116(2):158–65.
33. Felmet KA, Hall MW, Clark RSB, Jaffe R, Carcillo JA. Prolonged lymphopenia, lymphoid depletion, and hypoprolactinemia in children with nosocomial sepsis and multiple organ failure. *J Immunol*. 2005 Mar 15;174(6):3765–72.
34. Proulx F, Joyal JS, Mariscalco MM, Leteurtre S, Leclerc F, Lacroix J. The pediatric multiple organ dysfunction syndrome. *Pediatr Crit Care Med*. 2009 Jan;10(1):12–22.
35. Leteurtre S, Martinot A, Duhamel A, Proulx F, Grandbastien B, Cotting J, et al. Validation of the paediatric logistic organ dysfunction (PELOD) score: prospective, observational, multicentre study. *The Lancet*. 2003 Jul;362(9379):192–7.
36. Tibby SM. Does PELOD measure organ dysfunction...and is organ function a valid surrogate for death? *Intensive Care Med*. 2010 Jan;36(1):4–7.
37. Leteurtre S, Duhamel A, Salleron J, Grandbastien B, Lacroix J, Leclerc F. PELOD-2: An Update of the PEdiatric Logistic Organ Dysfunction Score. *Critical Care Medicine*. 2013 Jul;41(7):1761–73.
38. Morgan TJ. The meaning of acid-base abnormalities in the intensive care unit: part III -- effects of fluid administration. *Crit Care*. 2005 Apr;9(2):204–11.
39. O'Dell E, Tibby SM, Durward A, Murdoch IA. Hyperchloremia is the dominant cause of metabolic acidosis in the postresuscitation phase of pediatric meningococcal sepsis. *Crit Care Med*. 2007 Oct;35(10):2390–4.

40. Kellum JA, Song M, Li J. Science review: extracellular acidosis and the immune response: clinical and physiologic implications. *Crit Care*. 2004 Oct;8(5):331–6.
41. Hadimioglu N, Saadawy I, Saglam T, Ertug Z, Dinckan A. The effect of different crystalloid solutions on acid-base balance and early kidney function after kidney transplantation. *Anesth Analg*. 2008 Jul;107(1):264–9.
42. Handy JM, Soni N. Physiological effects of hyperchloraemia and acidosis. *Br J Anaesth*. 2008 Aug;101(2):141–50.
43. Morrison E., Facteurs de risque de mortalité et syndrome de défaillance multiviscérale chez les greffés hépatiques en réanimation pédiatrique, non publiée.
44. Shaw AD, Bagshaw SM, Goldstein SL, Scherer LA, Duan M, Schermer CR, et al. Major complications, mortality, and resource utilization after open abdominal surgery: 0.9% saline compared to Plasma-Lyte. *Ann Surg*. 2012 May;255(5):821–9.
45. Young P, Bailey M, Beasley R, Henderson S, Mackle D, McArthur C, et al. Effect of a Buffered Crystalloid Solution vs Saline on Acute Kidney Injury Among Patients in the Intensive Care Unit: The SPLIT Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015 Oct 27;314(16):1701–10.
46. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012 Jun 20;307(23):2526–33.

## Annexes

	Scoring system			
	0	1	10	20
<b>Organ dysfunction and variable</b>				
<b>Neurological*</b>				
Glasgow coma score	12–15	7–11	4–6	3
Pupillary reactions	Both reactive	NA	Both fixed	NA
<b>Cardiovascular†</b>				
Heart rate (beats/min)				
<12 years	≤195	NA	>195	NA
≥12 years	≤150	NA	>150	NA
Systolic blood pressure (mm Hg)				
<1 month	>65	NA	35–65	<35
1 month–1 year‡	>75	NA	35–75	<35
1–12 years‡	>85	NA	45–85	<45
≥12 years	>95	NA	55–95	<55
<b>Renal</b>				
Creatinine (μmol/L)				
<7 days	<140	NA	≥140	NA
7 days–1 year‡	<55	NA	≥55	NA
1–12 years‡	<100	NA	≥100	NA
≥12 years	<140	NA	≥140	NA
<b>Respiratory§</b>				
PaO <sub>2</sub> (kPa)/FIO <sub>2</sub> ratio	>9.3	NA	≤9.3	NA
PaCO <sub>2</sub> (kPa)	≤11.7	NA	>11.7	NA
Mechanical ventilation§	No ventilation	Ventilation	NA	NA
<b>Haematological</b>				
White blood cell count (×10 <sup>9</sup> /L)	≥4.5	1.5–4.4	<1.5	NA
Platelets (×10 <sup>9</sup> /L)	≥35	<35	NA	NA
<b>Hepatic</b>				
Aspartate transaminase (IU/L)	<950	≥950	NA	NA
Prothrombin time¶ (or INR)	>60 (<1.40)	≤60 (≥1.40)	NA	NA

PaO<sub>2</sub>=arterial oxygen pressure. FIO<sub>2</sub>=fraction of inspired oxygen. PaCO<sub>2</sub>=arterial carbon dioxide pressure. INR=international normalised ratio. \*Glasgow coma score: use lowest value. If patient is sedated, record estimated Glasgow coma score before sedation. Assess patient only with known or suspected acute central nervous system disease. Pupillary reactions: non-reactive pupils must be >3 mm. Do not assess after iatrogenic pupillary dilatation. †Heart rate and systolic blood pressure: do not assess during crying or iatrogenic agitation. ‡Strictly less than. §PaO<sub>2</sub>: use arterial measurement only. ¶Percentage of activity. PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> ratio, which cannot be assessed in patients with intracardiac shunts, is considered as normal in children with cyanotic heart disease. PaCO<sub>2</sub> may be measured from arterial, capillary, or venous samples. Mechanical ventilation: the use of mask ventilation is not counted as mechanical ventilation.

### Annexe 1 : Score PELOD

Organ Dysfunctions and Variables <sup>a</sup>	Points by Severity Levels						
	0	1	2	3	4	5	6
Neurologic <sup>b</sup>							
Glasgow Coma Score	≥ 11	5–10			3–4		
Pupillary reaction	Both reactive					Both fixed	
Cardiovascular <sup>c</sup>							
Lactatemia (mmol/L)	< 5.0	5.0–10.9			≥ 11.0		
Mean arterial pressure (mm Hg)							
0 to < 1 mo	≥ 46		31–45	17–30			≤ 16
1–11 mo	≥ 55		39–54	25–38			≤ 24
12–23 mo	≥ 60		44–59	31–43			≤ 30
24–59 mo	≥ 62		46–61	32–44			≤ 31
60–143 mo	≥ 65		49–64	36–48			≤ 35
≥ 144 mo	≥ 67		52–66	38–51			≤ 37
Renal							
Creatinine (μmol/L)							
0 to < 1 mo	≤ 69		≥ 70				
1–11 mo	≤ 22		≥ 23				
12–23 mo	≤ 34		≥ 35				
24–59 mo	≤ 50		≥ 51				
60–143 mo	≤ 58		≥ 59				
≥ 144 mo	≤ 92		≥ 93				
Respiratory <sup>d</sup>							
Pao <sub>2</sub> (mm Hg)/Fio <sub>2</sub>	≥ 61		≤ 60				
Paco <sub>2</sub> (mm Hg)	≤ 58	59–94		≥ 95			
Invasive ventilation	No			Yes			
Hematologic							
WBC count (× 10 <sup>9</sup> /L)	> 2		≤ 2				
Platelets (× 10 <sup>9</sup> /L)	≥ 142	77–141	≤ 76				

<sup>a</sup>All variables must be collected, but measurements can be done only if justified by the patient's clinical status. If a variable is not measured, it should be considered normal. If a variable is measured more than once in 24 hr, the worst value is used in calculating the score. Fio<sub>2</sub>: fraction of inspired oxygen.

<sup>b</sup>Neurologic dysfunction: Glasgow Coma Score: use the lowest value. If the patient is sedated, record the estimated Glasgow Coma Score before sedation. Assess only patients with known or suspected acute central nervous system disease. Pupillary reactions: nonreactive pupils must be > 3 mm. Do not assess after iatrogenic pupillary dilatation.

<sup>c</sup>Cardiovascular dysfunction: Heart rate and mean arterial pressure: do not assess during crying or iatrogenic agitation.

<sup>d</sup>Respiratory dysfunction: Pao<sub>2</sub>: use arterial measurement only. Pao<sub>2</sub>/Fio<sub>2</sub> ratio is considered normal in children with cyanotic heart disease. Paco<sub>2</sub> can be measured from arterial, capillary, or venous samples. Invasive ventilation: the use of mask ventilation is not considered invasive ventilation.

Logit (mortality) =  $-6.61 + 0.47 \times \text{PELOD-2 score}$ .

Probability of death =  $1/(1 + \exp[-\text{logit(mortality)}])$ .

## Annexe 2 : Score PELOD 2

SDRA	Définitions
Mineur	$200 < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mmHg avec une PEEP $\geq 5$ cmH <sub>2</sub> O
Modéré	$100 < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ mmHg avec une PEEP $\geq 5$ cmH <sub>2</sub> O
Sévère	$\text{PaO}_2 \leq 100$ mmHg avec une PEEP $\geq 5$ cmH <sub>2</sub> O

**Annexe 3 : Définition de Berlin du syndrome de détresse respiratoire aiguë (46).**

ASA	Définitions
1	Patient normal
2	Patient avec anomalie systémique modérée
3	Patient avec anomalie systémique sévère
4	Patient avec anomalie systémique sévère représentant une menace vitale constante
5	Patient moribond dont la survie est improbable sans intervention
6	Patient déclaré en état de mort cérébrale dont on prélève les organes pour greffe

***Annexe 4 : ASA Physical Status Classification System***



Statut	Définitions
7	Plus d'indication temporaire à la transplantation
4	Au domicile Fonctions hépatiques normales Transplantation indiquée mais non urgente
3	Au domicile ou hospitalisation pour de courtes durées Fonctions hépatiques anormales Nécessité de surveillance médicale rapprochée
2	Hospitalisation d'au moins 5 jours dans un service de médecine ou une unité de soins intensifs Fonctions hépatiques anormales
1	Unité de soins intensifs Insuffisance hépatique sévère Patient nécessitant une transplantation hépatique dans les 7 jours

**Annexe 5 : Statut UNOS.**

## Impact de l'hyperchlorémie sur le syndrome de défaillance multiviscérale chez l'enfant greffé hépatique

**Introduction :** La transplantation hépatique est source de complications postopératoires dont le syndrome de défaillance multiviscérale. Le score PELOD-2 permet d'évaluer la gravité de ce syndrome chez l'enfant en réanimation. Une acidose hyperchlorémique peut s'installer avec le remplissage important en peropératoire. L'objectif de cette étude est de déterminer l'impact de l'hyperchlorémie sur la mortalité et le syndrome de défaillance multiviscérale évalué par le score PELOD-2 après transplantation hépatique en réanimation pédiatrique.

**Matériels et Méthodes :** A partir d'un recueil de données rétrospectif, un seuil d'hyperchlorémie était recherché par la réalisation de courbes ROC sur la mortalité et le SDMV. L'hyperchlorémie était par ailleurs incluse au sein d'une analyse multivariée centrée sur la mortalité.

**Résultats :** 94 greffes hépatiques ont été analysées. Le score PELOD-2 diminuait significativement entre le premier et le troisième jour ( $p=5,33.10^{-42}$ ). Le seuil de chlorémie de 106 mmol/l n'était pas suffisamment discriminant sur la mortalité (AUC 58%) ou le SDMV (AUC 63%). Après analyse multivariée, seul le ratio  $PaO_2/FiO_2$  gardait une influence sur la mortalité en réanimation.

**Conclusion :** L'hyperchlorémie postopératoire ne semble pas avoir d'influence sur la mortalité et le syndrome de défaillance multiviscérale en réanimation pédiatrique après greffe hépatique. La défaillance respiratoire reste un des déterminants majeurs de l'évolution naturelle des enfants après transplantation hépatique.

**Mots clés :** Transplantation hépatique, hyperchlorémie, syndrome de défaillance multiviscérale, mortalité, réanimation pédiatrique.